

[FLASH NOTES]

السلام عليكم ورحمة الله، النهاردة ان شاء الله بمناسبة الأعياد ناخذ ال propranolol ونخلصه، عشان نعيد واحنا معانا ال propranolol، تفرق معاك أوي لما نعيد معاك ال propranolol غير لما نعيد من غيره، تفرق كتير جدا.

النهاردة بس قبل ما اتكلم عن ال propranolol او مجموعة ال beta blockers، احنا اتفقنا ان المجموعة كلها على بعضها كدة اسمها مجموعة ال sympatholytics، أو ال sympathetic depressants. وقسمناهم كام مجموعة ان شاء الله،

يعني تحت عنوان sympatholytics عندنا أربع مجموعات أدوية، أربع مجموعات. لأ يعني sympatholytics include: صح، مجموعة اسمها central sympatholytic، بتشتغل على إيه ديه؟ Alpha 2 يبقى فيه مجموعة اسمها alpha 2 agonists وحاجة كمان اسمها غريب كدة، اسمها ال 11 agonist, imidazoline 1 agonist اللي هي ان شاء الله بعد العيد.

ومجموعة ثمة اثنين اللي هي اسمها مجموعة ال ganglion blockers الهدف منهم في العيان ايه اني أقفل ال sympathetic ولا أقفل ال para؟ الهدف اني أقفل ال nicotinic receptors of ال sympathetic فأعالج الضغط،

العيوب بتاعته اني قفلت غصب عني ganglia parasympathetic.

المجموعة الثالثة اسمها adrenergic neuron blockers أو antiadrenergic drugs. فيها دوا اسمه reserpine هنسمع ان شاء الله كدة انه بيقلل حاجة اسمها storage of nor adrenaline. وعندنا دوا اسمه guanethidine بيمنع ال release of nor adrenaline.

وعندنا المجموعة بتاعتنا بقى اللي هي بتشتغل ك receptor antagonist، عندنا Alpha blockers ان شاء الله بعد العيد، وعندنا Beta blockers ان شاء الله قبل العيد.

عرفت ايه بقى الحصة اللي فاتت عن ال Beta blockers علي فكرة مقلناش تقريبا حاجة، أقدر أقول كل حاجة دة كان مقدمة، بس احنا اتفقنا ان عندنا خواص مشتركة لكل ال beta blockers مش كدة.

كل ال beta blockers كانوا بيشتغلوا by competitive block or by competitive antagonism.

يعني بي compete مع ال beta agonist زي ال adrenaline أو حاجة اسمها ال isoprenaline على ال beta receptor. ولو زودت ال beta agonist, I can displace the blocker from the Beta receptor بين قوسين الكلام دة في المعمل وليس في البني آدم. لأن في البني آدم عشان تعمل كدة بتاخذ وقت طويل جدا.

كل ال beta blockers كان ال source بتاعهم synthetic. وكل ال beta blockers كانوا كيميائيا مشتقين من beta agonist اسمه ال isoprenaline. كل ال beta blockers لازم يقفلوا beta 1 ماعدا دوا واحد، دوا اسمه butoxamine دة كان selective blocker, it has no medical use.

هو تعرفه عشان امتحانتنا وعشان العملي لكن هو في الطب ملوش استعمال.

How to classify beta blockers?

أربعة؟ مش مشكلة العدد يعني مفيش بينا وبين بعض حساب.

1-classified according to selectivity

2-حسب هو lipophilic ولا hydrophilic

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

3-membrane stabilizing activity موجودة ولا مش موجودة.

4-هل الدواء is a pure antagonist ولا له حاجة اسمها partial agonist activity (intrinsic sympathomimetic activity)

- فكرنى كدة بقى بسؤعة التقسيمة الأولى ديه. على حسب ال selectivity, كان فيه مجموعة من ال beta blockers, عندنا مجموعة اسمها non selective beta blockers يعني they block all types of beta receptors وزأشهر واحد فيهم الـ هو نموذج المجموعة الـ هو اسمه ال propranolol.

مجموعة فمرة اتين اسمها ال cardio selective beta blockers, بيقلوا Beta 1 ومبيقلوش beta 2, صح الجملة ديه؟ لأ بيقلوا beta 1 أكثر ما بيقلوا beta 2.

والدليل انك لو اديت large dose هيقفلوا ال beta 1 و 2. لأن ال selectivity is not absolute. وأشهر مثل فيهم دوا اسمه ال atenolol.

المجموعة فمرة ثلاثة الـ الـ بتقفل ال beta 1 و beta 2 وتشتغل كـ vasodilator. ففيه كذا احتمال يعملوا vasodilatation عن طريق انهم قفلوا ال Alpha 1, أو عن طريق انهم يشتغلوا كـ partial agonist على ال beta 2 أو انهم يطلعوا nitric oxide ودة يعمل vasodilatation. سمعنا في المجموعة ديه بقى labetalol و carvedilol, ودوا اسمه celipronol و nebivolol واتين أي كلم كدة بقى بالمرة Bucindolol, Medradoxolol.

أه هو مشكلتنا في الكتاب اقولك السنة دي في الكتاب فيه كلام كثير جدا ناقص في ال beta blocker. فأنا عشان كدة قلتلك في المحاضرة الناس كانت ضايعة هو ببص على حاجة في الكتاب مش موجودة واحنا بنشرح حاجة مش مكتوبة قصاده, فاحنا في الآخر هنسأل طبعاً أستاذ دكتور عبد الفتاح هو المسئول هنقول له الكلام بتاع ال beta blockers الـ اللي مش مكتوب في الكتاب دة الطلبة مطالبين بييه ولا لأ. فاحنا لحد مانعرف هنا حده عايز بعد كدة متزاكروش أو يطلع مش عليك يبقى خير وبركة يعني.

المجموعة الأخيرة في ال beta blockers الـ بتقفل ال beta 2 بس الـ هو سمينها ال butoxin.

-ايه حكاية ال generations ديه, فيه كام جيل في ال beta blockers؟ ثلاثة.

أول جيل الـ هو: non selective.

وتاني جيل: cardio selective.

وتالت جيل: الـ اللي بيعمل vasodilatation مع شغله كـ beta blocker.

على حسب ال degree of lipid or water solubility بقى فيه عندنا معظم ال beta blockers, are lipophilic

ييقى they are completely absorbed orally, highly bound to plasma proteins هيعدوا ال blood brain barrier بشكل واضح جدا, وهيقى ال main fate بتاعهم metabolism عن طريق ال liver نقول عليه extensive أو rapid first pass metabolism.

كل ال beta blockers كانوا lipophilic ماعدا ثلاثة سميناهم كدة اختصاراً NAS: nadolol و atenolol و sotalol. دول وضعهم ايه بقى؟

دول ميتاخدوش oral مش كدة. أه اوعى تنسى they are partially absorbed orally يعني لو اتخدوا Oral, ميحصلهوش absorption كويسو ميعدوش ال Blood brain barrier أوي, مش ماسكين

على ال plasma protein, ال main excretion بتاعهم is excretion in urine unchanged. مين أطول في ال lipo duration ولا ال hydro؟ ال hydro بينزل ببطء في ال urine لكن ال lipo دة بيتكسر بسرعة في ال liver.

طب مين أحسنك ال lipo compliance ولا ال hydro؟ ممكن أخده مرة واحدة في اليوم فهو better compliance than the lipophilic.

واحد عنده حاجة محتاجة Beta blocker وعنده ال liver impairment: we should avoid the lipo.

واحد عنده renal impairment ومحتاج ال beta blocker : we should avoid ال hydro. طب عنده الاتنين او معنديش غير ال hydro, السؤال بتاع حد من أساتذتنا؟ اديه بس ضبط الجرعة على حسب وظائف الكلى بتاعته.

الباقى بقى التقسيمة اللي هي بتاعت ال MSA, يعني ايه كلمة MSA؟ تمام فيه بعض ال beta blockers يقدرنا يفتلوا ال sodium channels. فيسموا ال action دة أو ال activity ديه ال membrane stabilizing activity. ايه الميزة في كدة؟ تمام, يقدر يشتغل ال anti arrhythmic بطريقتينك طريقته الأساسية اللي بتفتل ال beta و طريقته الاضافية انه بيقفل ال sodium channel ويتقال عليها ساعتها انه Qinidine like action.

ال partial agonist. فيه بعض ال beta blockers بيشتغلوا الأول ك agonist وبعدين يفتلوا يسموها ال partial agonistic activity, أو ال intrinsic sympathomimetic activity. لكن معظم ال beta blockers يتقال عليهم ايه pure antagonist يعني بيقفل ال beta receptor without ال initial stimulation.

-نبدأ بقى كلامنا تفاصيلنا الزيادة النهاردة عن ال propranolol ال propranolol هو دة النموذج بتاع مجموعة ال beta blockers.

طبعاً اذا قلتلك اسمه التجاري مشهور جداً اسمه ال inderal لو حبيت تعرف يعني ال propranolol زي ما قلتلك هو ال proto type, يعني زي ما قلتلك هو المقياس هو النموذج. لحد النهاردة. أه يعني جابوا ال isoprenaline ليه كيميا معينة كدة ليه ring كدة ب side shape. دوا ال isoprenaline بدأوا يغيروا في التركيبة اللي هنا فبدأ يطلع أدوية فبدل ما كان بيشتغل ك agonist طلع أدوية بتشتغل ك blockers. حصل حاجة في ال efficacy بتاعتهم فتحولوا من ال agonists ل antagonists.

يبقى عرفنا أول معلومة كدة النموذج بتاعنا هو ال Propranolol ويسمونه ال prototype, ونقول بقى ال source بتاعه جاي من أنهي نبات, مش جاي من نباتات ال beta blockers كلها ال synthetic. عرفنا الكيميا شبه ال isoprenaline.

كلمة واحد وانت هتقول pharmacokinetics, لو قلتلك ان ال propranolol is highly lipid soluble, يبقى completely absorbed orally, وممكن على فكرة أخده injection موجود منه حقن لكن هو سهل أوي يتأخذ ال by oral administration و highly bound to plasma و protein.

خلاص يبقى pass easily the blood brain barrier, وال fate بتاعهم ال rapidly extensive metabolism by hepatic microsomal enzymes. وانت عارف الباقي بقى. ال Short duration ولازم ال repeated doses. زما قلنا قبل كدة في الحصة اللي فاتت.

الجزء بتاع ال pharmacodynamics انت تقريبا عاؤرف فيه كل حاجة. ولا يه؟ بيشتغل ازاى ال propranolol؟ زي كل ال beta blockers, بي compete مع ال Beta agonists على ال beta receptors. يبقى هو competitive.

فاضل أعرف بقى يا ترى هو partial agonist ولا pure antagonist. ال propranolol is pure antagonist ال partial agonists اللي لسة محفظش يحفظ يعني هم ثلاث أدوية دوا اسمه ال pindolol ودوا اسمه ال oxprenolol ودوا اسمه ال acebutolol. هم الثلاثة دول اللي بيشتغلوا كـ partial antagonists.

بقيت ال Beta blockers من غير ما تحفظ كدة هم اللي they are pure antagonists, بيقتلوا ال beta without initial stimulation.

طب عايز أعرف حاجة ثانية بقى هو بس بيقتل ال beta ولا ليه additional effect؟ الدوا دة من الأدوية اللي ليها additional action سميناه membrane stabilizing activity يبقى يقدر يقفل ال beta ويقدر يقفل ال sodium channels.

ال pharmacologic action قولها بأي طريقة تعجبك المهم يكون لمثال β blocker اللي هو propranolol ليه 6 actions كتاب القسم

كاتبهم من فوق لتحت يعنى CNS بعدين ال Eye بعدين ال bronchi و بعدين على ال heart هو صح طبعا لكن هو دائما أهم action لل β blocker على cardiovascular

مرة اتنين بيشتغل على ال Eye و هنفتكر مع بعض إن شاء الله كل الحاجات اللي قولناه الحصة اللي فاتت

مرة ثلاثة بيشتغل على ال bronchi مرة أربعة على CNS مرة خامسة

Metabolic مرة ستة معلىش استعملها مع إنها مش موجودة في الكتاب

ع ال Liver طيب تعالى كده نأخذ واحدة واحدة

مرة واحد ع ال cardiovascular يبقي هيعمل إيه على ال Heart و يعمل إيه على ال Blood vessels يعمل إيه على ال arterial blood pressure

على ال heart يقلل كل ال cardiac properties و فيه ناس تحب تسمعها كده الدوا دة negative كله بال negative يعنى chrono negative automaticity يعني ال HR يقل dromo negative يعني يقلل ال Conduction في كل مكان خصوصا ال AV Conduction.

negative ino يعني يقلل ال Force of contraction

و يقلل ال Excitability يبقي كل خواص القلب كلها قلت مين هيقل معها CO و يقلل ال myocardial oxygen need لو قولتلك الدوا ده

anti-arrhythmic أكيد مش كده؟ عملها إزاى؟ أحنا قفلنا ال β و قللنا كل الخواص و قفلنا Channel +Na فاشتغلنا كدوا اسمه Quinidine يبقي ليه Quinidine like effect.

طيب على blood vessels خيلنا نفكر شويه! أنا أدت دوا قفلنى ال β_1 و خلصت منها و قفلت

β_2 الموجودة على blood vessels

??Which blood vessels contain β_2 receptors

كلهم لكن أكثر أماكن ألقى فيها ال β_2 هي ال skeletal muscles و coronary النهادرة عشان خاطري كمان Hepatic artery .

يبقى هيحصل إيه لما تقفل β_2 هتسبب α_1 شغالة unopposed فممكن يحصل vasoconstriction يبقى حصل هنا decrease cardiac output و vasoconstriction يبقى زادت Total peripheral resistance .

فكر معايا كده الدوا ده يعمل إيه في الضغط ؟ و قبل ما تجاوب ال Blood Pressure عبارة عن حاجتين CO, TPR قلل CO بس غصب عنه عمل شوية vasoconstriction فزود resistance Total peripheral

يبقى أنا لو عيان عندي ضغطه عالي ال β blocker ما ينفعش مش كده ! لأنه قلل حاجة و زود حاجة فالمحصول إن الضغط لم يتحسن .

طيب تعالى بقى لإستعماله لفترة طويلة لما أجي استخدم ال β blocker لفترة على الأقل أربع أسابيع الضغط هيقبل .

و لازم تعرف كويس ال mechanism ال Propranolol بيعالج الضغط! بص كده !!أدي ال heart و ال BVs و ال Kidney دي الحاجات اللي قولناهم المرة اللي فاتت ليهم علاقة بالضغط هنا في β_1 بيزود ال Renin هنا في α_1 بيعمل vasoconstriction . هنا في β_1 بيزود ال CO .

لو أنت فاكرك الحصة اللي فاتت ال organ دي كان جايلها sympathetic supply العصب ده adrenergic بيطلع من هنا noradrenaline بيشتغل على β و من هنا noradrenaline بيشتغل على ال α و من هنا بيشتغل على β_1 .

و كان عندنا حاجة فوق كده : كان عندنا center اسمها VMC (vasomotor center) و واحد اسمه CAC (Cardiac accelerate center)

و كان فيه receptors على ال centers دي و كان فيه receptors بتنشط و receptors بتبهط

مين اللي كان بيبهط ؟ I_1 و 2α و اللي كان بيعمل stimulation لل center هو ال β_1

بالمناسبة بقا فيه حاجة اسمها Presynaptic receptor اللي مكانش عارفها حان الوقت إنك تعرفها ال receptors اللي موجودة على ال adrenergic كان فيهم كام نوع بقى ؟ كان فيه Presynaptic اسمه

α_2 و Presynaptic اسمه β و في رواية β_2 مش مهم رقمه المهم إنه Presynaptic β . كانوا بيعملوا إيه ؟

عكس بعض يعني لما تشغل α_2 بيقفل خروج ال noradrenaline و لما يشغل ال β بيزود خروج ال noradrenaline كأنك لما بتشغل ال β بتزود ال organ .

تعالى نشوف الدوا اللي اسمه Propranolol لما ادتيه أول حاجة عملها زي ما اتفقنا مع بعض إنه قفل ال β_1 في ال heart فقلل ال CO و غصب عنه قفل ال β_2 بتاع الشرايين وساب ال α_1 شغالة شوية

فعمل شوية vasoconstriction فزود ال resistance Total peripheral عليه و الضغط متحسنش
 _ على مدي الأربع أسابيع هيحصل الأتي هيقفل ال β_1 بتاع ال kidney
 _إيه رأيك فيها دي في الضغط ال β_1 لما كانت بتشتغل بتطلع Renin
 و ال renin في نهاية المطاف فيه Angiotensin II و Vasoconstriction و aldosterone يعني
 الضغط بيعلى فلما اقفل ال β_1 بتاع ال kidney الضغط يقل شوية
 مرة اتنين الدوا ده lipophilic فهمت قصدى يعني بيعدي BBB
 يبقى هيقفل إيه؟؟؟! ال β_1 الموجود في ال CNS . دي كانت بتعمل إيه ؟ بتنشط ال centers فعالة
 تبعث إشارة تخلي ال organs كلها يزيد نشاطها .
 لما أنا أقفل ال β_1 الإشارة اللي جاية من ال Brain لل Heart و ال kidney و الشرايين تقل يعني
 قللت نشاط ال sympathetic لل organs دي فكده الإشارة اللي كانت بتخليه Constricted
 هبطل فيحصل في الشريان شوية relaxation و شوية vasodilatation .
 إيه كمان قفلنا ال β presynaptic و سينا مين شغال على ال Nerve ده α_2 . يبقى المحصلة إيه
 بقا ؟ ال α_2 شغالة و β presynaptic مقفولة يبقى يبدأ يقل ال release of noradrenaline .
 معناها إيه بقى ؟ ال noradrenaline اللي طالع عند ال heart قليل يبقى ال CO يقل . و ال
 noradrenaline اللي طالع عند الشريان بدأ يقل و ده معناها إن ال α الموجودة على الشريان مش
 جايها chemical transmitter فبدأ الشريان بدل ما يحصل فيه contraction جامد حصل
 relaxation

مفهوم الكلام ده يبقى كام حاجة قللت الضغط كده معايا ؟

1_ قفلنا ال β_1 في ال Heart فقللت ال CO

2- قفلنا ال β_1 في ال kidney فقللنا ال renin

3- قفلنا ال central β فقللنا (sympathetic outflow) من ال centers اللي اتفقنا عليها.

4- و قفلنا ال presynaptic فقللنا ال release noradrenaline و بالتالي كل الكلام ده يؤدي إلي
 Reduction of arterial blood pressure و كل الحاجات دي محتاجة وقت عشان كل ال
 mechanisms تشتغل مع بعض.

_ الشخص اللي عنده chronic hypertension عادي ممكن أدييه propranolol لأنه في الغالب
 عنده hypertension من زمان بس هو ما يعرفش فما جاتش على الشهر ده لحد ما مفعوله يشتغل
 !

لكن ما ينفعش أمتى ؟ في ال acute و في ال emergency .

ال Mechanism الخامس اللي عن طريقه ال β blocker بتعالج الضغط العالي هـى كلمة موجودة في
 الكتاب اسمها

baroreceptor resetting of . مش هاشرحها عشان هـى مش عليك , بس أنا عايز افكر
 baroreceptor دى كانت وظيفتها إيه ؟ بتخلي دايما الضغط طبيعي . فاكـر لما كنت بتدي
 noradrenaline يعلي الضغط كانت baroreceptor بتعمل reflex brady cardia .

غالبا مادام ضغطي عالي يبقى عندي حاجة غلط في ال baroreceptor

يقولك كده طالما عندي hypertension ملوش سبب ضمن النظريات المعترف بيها إنك عندك خلل في ال

baroreceptor فلما أدى β blocker بترجع ال baroreceptor دي بتشتغل تاني حاجة كده
يسمونها baroreceptor resetting of
_ الطريقة الاخيرة اللي بيقللوا بيها الضغط حاجة هنسمع عنها في المنهج قريب إن شاء الله اسمها
prostaglandins و هتعرف إن بعضهم بيعمل vasodilatation ال β blocker بنشط تكوين
ال vasodilator prostaglandins بتخلي الجسم يكون prostaglandin هي نفسها بتوسع
الشرايين و أشهر نوع منهم prostacyclin أو بيسموه prostaglandin I2 .
يبقي للمرة الأخيرة .

?What is the effect of β blocker on the arterial blood pressure

سؤال مهم هتسمعه النهاردة و في الترم التاني و أحنا بنتكلم عن علاج الضغط في حالة اسمها clinical
. Pharmacology of hypertension

_ في الأول no improvement عشان عمل حاجتين عكس بعض قفل ال β_1 فال CO قل و كمان
قفل ال β_2 فزود ال resistance نتيجة ال vasoconstriction initial .
طيب مع ال prolonged use لمدة تزيد عن اربع اسابيع هيبدا يرجع normal كام mechanism
؟ ستة

أولا قفلنا ال β_1 في ال heart قلناها دي

ثانيا قفلنا ال β_1 في ال kidney فقللنا ال renin

ثالثا قفلنا ال β central فالدوا ده lipid soluble هيقفل sympathetic outflow

رابعا قفلنا ال β presynaptic فقللنا خروج ال noradrenaline

خامسا قلنا baroreceptor resetting of

سادسا زدونا تكوين vasodilator prostaglandins .

#ملحوظة أنت عارف اجابتها ايه تأثير ال propranolol على ال hypotension الي عمله دوا اسمه
isoprenaline ده كان

β agonist . كان بيعمل hypotension . لما أدى propranolol و أجي أدى بعده isoprenaline
بيحصل إيه في الضغط و لا حاجة .

β blocker abolish hypotensive effect of isoprenaline

#طيب ال adrenaline!! فافكرها أنت: ال adrenaline لما تديه بعد propranolol يعلى أكثر من
الأول α due to unopposed .

يبقي الكلام كله مكرر

طيب ال noradrenaline!! كان بيحصل إيه ؟

لما تدي noradrenaline الضغط يعلى و تيجي تدي propranolol و بعدين ادبت
noradrenaline مرة ثانية يفضل الضغط يعلى بنفس المقدار . ليه؟! عشان ال noradrenaline
ملهوش تأثير على β_2 فكونها مقفولة او مفتوحة مش هتفرق معاه .

###ال action مرة اتنين على ال eye : أنت هتشرحها لى بقا الدوا ده عمل إيه في العين . الدوا ده
قفل β_1 و β_2 دول لما كانوا بيشتغلوا بيزود ال formation of aqueous humor . فلما قفلناهم
قللنا ال formation فقللنا ال intraocular pressure .

طبعاً مش هنستخدم propranolol عشان ده أقراص مفيش منه قطرة
هنستخدم أدوية تتحط في العين #تتحفظ , عندنا دوا اسمه Timolol و دوا اسمه Levobunolol و دوا اسمه betaxolol .

أنهى نوع من Glaucoma الي بيتعالج بأدوية : open angle
يبقى متلاقى دايماً استعمالات الأدوية مكتوب معاها _ treatment of open angle glaucoma
لما أحطهم في العين عملوا mydriasis و ألا miosis ؟
و لا حاجة لأن عضلات العين مفيهاش β_2 و بالتالي يعمل reduction of Intraocular pressure
without change of the size of the pupil .
سؤال قولناه المرة اللي فاتت عيان عنده Glaucoma و عنده asthma أو brady cardia ينفع
اديه قطرة Timolol ؟
مينفعش ! ليه بقى ؟!

Timolol reabsorbed -from eye to nose
في ال nasal mucosa و من ال nasal mucosa هيمتص لسببين _ rich in blood supply
Timolol is lipophilic هيدخل على ال systemic circulation
قفلك ال β_2 في ال bronchi دخلنا في bronchospasm أو قفلك ال β_1 بتاع ال heart دخلنا في
bradycardia
الشغل غمرة ثلاثة على bronchi :

متهيا مش محتاجة شرح . ال β_2 بتعمل broncho dilatation بالذات الي عنده asthma , الي
عنده asthma معتمد أن جسمه بيطلع adrenaline يشغل β_2 عشان يخلي ال bronchi توسع , أنت
جيت قفلته ال β_2 سببت له مين شغالة M3. فدخل منك في bronchospasm
يبقى ال nonselective β blocker ممنوعين في الناس الي عندهم asthma .
طيب انت ادبته propranolol بالغلط و هو asthmic تعمل إيه في العيان ده ؟ اقفل ال M3 بال
atropine

و ادبه حاجة اسمها aminophylline ده دوا بيوسع ال bronchi هتسمع عنه إن شاء الله في asthma .

لناس الي بتفهم عيان عنده ضغط و عنده asthma يأخذ في علاج الضغط ال propranolol بتاع
النهاردة و ألا يأخذ atenolol ؟

هو إيه الفرق بين الأثنين : ده nonselective و ده cardio selective
يعني ده بيقل β_1 و β_2 لكن ده بيقل β_1 . يبقى مين الاحسن, ال atenolol
سؤال بقا للأشطر عمرك ما تقلق من ال atenolol ده ؟ يعني تكتبه للعيان و تقوله مش عايز أشوفك ثاني
؟ لا , لازم تقلق لأنه لو الجرعة زادت شوية هيفقد ال selectivity يقلقك ال β_2 و يعمل نفس المشكلة
خلصنا كده من شغله على ال bronchi .

شغله على ال CNS : إيه رأيك ال β دي لما كانت بتشتغل كانت بتعمل إيه بتصحح كده و
تنشط ممكن تعملي قلق كده أو tremors

و حاجات كثير . يبقى لما اخذ الدواء ده يقلل ال $\beta 1$ الموجودة في ال brain يبقى يحصل reduction of anxiety و ممكن يحصل sedation و Drowsiness

كتاب القسم عندنا و كتاب دكتور محسن من ايام ما كنا احنا بنذاكر بيقولك ال propranolol على ال CNS يعمل ثلاثة Anti

مرة واحد: antianxiety , مرة اثنين هي مش صح اوي Antiparkinsonism هما ال β blocker ما بيعالجوش parkinsonism لكن يقللوا ال tremors بتاعته هما كمان بيعالجوا أي Tremors.

مرة ثلاثة Anti-migraine: إن شاء الله هنسمع عن ال migraine headache أو الصداع النصفي أو الشقيقة عشان كأنه يشق الرأس شقين , المهم إن الدواء ده لم بيتأخذ بيمنع نوبات الصداع النصفي خلى بالك مش بيعالج يعني لو أنا عندي migraine attack و اخدت الدواء ده مش هيجيب نتيجة إنما لو أخدته قبل ال attack يمنع حدوثها .

هأعرف إزاي إنه هيجيله دلوقتي هتقولها في ال migraine يحصل حاجة اسمها aura بيحس إن عينه بدأت تزغل بيحس إن الضوء بيضايقه بيحس بشوية pulsation .

###* مرة خمسة metabolic actions :

متهيألى كله عارفها , ضيعنا فيها وقت كثير أوي المرة اللي فاتت ,

فكرني كده لما قللنا ال $\beta 1$ و $\beta 3$ قللنا ال lipolysis يعني قللنا ال FFA

قللنا ال $\beta 2$ في ال Liver منعنا إنه يحصل glycogenolysis فبدأ ال Blood glucose يقل .

في أنهى عيان ؟؟

يعني أي واحد يأخذ propranolol يحصله hypoglycemia؟! أومال مين؟! واحد أصلا عنده Diabetes و غلط أخذ overdose من ال Insulin أو oral hypoglycemic .

هتقل ال $\beta 2$ في ال liver و قفلت ال $\beta 1$ في القلب طيب إيه المشكلة ؟ متحسس بال palpitation بتحذرنى إن سكري بدأ يقل فيحصل حاجة اسمها silent hypoglycemia أو hypoglycemic coma

مين ال symptom المستمر ؟

ال sweating لأن ال sweating مش β agonist ده إما M3 أو α

فالعيان يفضل يعرق , بس العرق مش الحاجة اللي تخلى العيان يعرف إن سكره بيققل .

طيب لما قللنا $\beta 2$ في ال skeletal muscle عملت إيه في ال K^+ قللنا ال uptake فبدأ يحصل في ال blood حاجة اسمها hyperkalemia

اكثر عيان يعلى عنده البوتاسيوم اللي عنده مشكلة في ال Kidney لأنه لو ال kidney سليمة و ال K^+ علي شويه ينزل في ال urine , إنما لو ال kidney بايظة يحصل hyperkalemia و هنسمع بعد كده انها بتقلل شغل القلب و تعمل myocardial infarction .

—

الحاجة الأخيرة بقى هي الحقيقة ملهاش تفسير أووي لكن موصوفة مع ال β blocker بالذات ال nonselective بيدأ يقلل ال HDL (high density lipoprotein)

عارفين أنتوا ال Ratio طبعاً بين ال HDL و LDL و طبعاً ال LDL ده

atherogenic يخلل ال cholesterol يترسب على الشرايين يسبب تصلب. و ال HDL ده anti-athrogenic بيأخذ ال cholesterol من ال Blood لل liver فكل ما كان ده كثير و ده قليل يبقى كويس .

مشكلة ال β blocker إنه بيقلل ال HDL و فيمان كأن ال LDL عالي يبقى العيان ده معرض إنه يجيله . atherosclerosis

##* آخر action أنت عارف إنه مش موجود في الكتاب بس عشان خاطرنا بقا propranolol عمل إيه على ال Liver؟

بص أنت عارف إن ال Liver جاي له double blood supply جايه من ال portal vein من ال GIT و جايه كالعاده شريان بيغذيه اسمه hepatic artery. و ده من الحاجات اللي فيها β_2 receptors.

من غير مذاكرة بقى و لا حاجة ال propranolol بيعمل إيه على ال Liver?

ال propranolol قفل β_1 مش تبعنا دلوقتي لكن قفل كمان ال β_2 بتاعة

ال hepatic artery يبقى عمل أيه في ال Blood flow ؟

قلله . لما يقل ال Blood flow فيه ميزة في بعض العيانيين و فيه عيب في بقية الناس .

تعالى نبدأ بالعيب _ لما يقل ال Blood flow ! أيه ! أخبار ال

?hepatic microsomal enzymes

يقلل ال activity يعني لو بأخذ دوا بيتكسر في ال Liver قدرتي على تكسير الدوا ده قلت فلازم اعمل حسابي و اقلل الجرعة .

طيب اسمع السؤال ده و قولي True و ألا False

(propranolol is direct microsomal enzyme inhibitor (false

لأن ال propranolol is indirect microsomal enzyme inhibitor . صح يعني ليه indirect يعني مش هو نفسه اللي هبط

ال enzymes هو قلل ال blood supply لل liver و لما اقلل ال blood supply لازم تقل قدرة ال liver على تكسير الأدوية .

و بتعمل فيها إيه ساعتها ؟

ندی دوا اسمه lidocaine مثلاً يعني و ادى معاه propranolol اعمل إيه في جرعة ال lidocaine لازم اقلل الجرعة , لو ما قلتش إيه اللي يحصل ؟

toxicity على طول يبقى دي حاجة مهمة جدا في ال propranolol interactions

امتى بقا يكون لها ميزة ؟

الفلاحين بتوعنا عندهم حاجة اسمها liver cirrhosis يعني إيه بالعربي , عني تلف , هـى ليها سببين : سبب بتاع المصريين طبعا البلهارسيا

و سبب بتاع الأجانب الكحول .

طيب المشكلة إيه لما يجيله liver cirrhosis دم جاي عن طريق ال hepatic artery و دم جاي عن طريق ال portal vein ده مش عارف يدخل عشان congestion و فيه fibrosis في ال liver

فيحصل حاجة اسمها **back pressure** يعني الضغط جوا ال **portal vein** يعلى يقولوا عليه **portal hypertension** هتسمعها في الباطنة و الجراحة لما تشبع ايه المشكلة لما الضغط جوا ال **portal vein** يزيد هنا في ال **esophagus** يعمل **esophageal varices** الي هي دوالي المرئي يبقى العيان معرض انه يجيله نزيف . ايه علاقة الكلام ده بال **propranolol** حلو و ألا وحش في العيان ده ؟؟ حلو ليه بقا ؟هيعمل **hepatic vasoconstriction** هيقفل ال **pressure** جوا ال **Liver** فالتالي يقل ال **portal pressure** فيقل احتمالات النزيف من ال **esophageal varices** .

_ ال **propranolol** هو نفسه هيتكسر يبقى لازم اتابع العيان بال **pulse** يعني ممكن ادي جرعة عادية و العيان ده يكون عنده مشكلة في الكبد فتبقى بالنسبة له سامة أو ادي جرعة عادية و العيان يطلع بأخذ **Inducer** يبقى الجرعة مش شغالة . أنا اريح دماغى ادي العيان الجرعة و اقيس ال **pulse** طلع من **at rest 50_60** يبقى أنا جرعتى صح . امتى بقا احس إن فيه **toxicity 1**؟ لو لقيت ال **pulse** أقل من 50 امتى اقول محتاج جرعة زيادة ؟ لو لقيته زيادة عن ال 60 يبقى اقول للعيان لو أنت لقيت ال **pulse** طلع من **at rest 50_60** أنت كده ماشي صح لو بتمارس رياضة يبقى ساعتها الضعف ال **pulse** من 100_120 يبقى كده صح .
*خلصنا كده **pharmacological action of propranolol**

تعالى كده إن شاء الله ندخل في الحتة دي هي مش صعبة بس مشكلتنا في الي جاي إننا هنتكلم عن اسامي امراض احنا منعرفهاش .

_ اول استعمال أو اهم استعمالات ال **β blocker** على ال **cardiovascular system** قول زي ما أنت عايز ممكن أقول رقم واحد بيستخدم في علاج ال **hypertension** بشرط يستخدم اكر من 4 أسابيع

_ طيب هنسمع إن شاء الله قريب جدا إن عندنا نوعين من الضغط نوع **primary** أو بيقولوا **essential** او **idiopathic** يبقى مش عارفين سببه . يبقى أنا كل اللي هأعمله اعالج الضغط , و الدواء ده بيعالج الضغط الي ملوش سبب .

في نوع تاني اسمه **secondary hypertension** و دي حاجة قليلة جدا في الطب و دي معناها ن فيه مرض او حاجة غلط علت الضغط .

انا سمعت عن حاجة كده اسمها **pheochromocytoma** و دي **tumor** في ال **adrenal medulla** بيطلع كميات كبيرة من **catecholamines**

هو في العادي بيطلع ايه ؟ **adrenaline 20% noradrenaline 80%** فيجي ال **tumor** علي الخلايا الي بتطلع **nor** و يزدوا الأثنين و يبقى معظم الي طالع **nor** .

ترجم بقى إلى **receptors** , ال **noradrenaline** بيشغل على **β1** و **α1** . و ال **adrenaline** بيشغل على **β** و **α** يبقى أكثر حاجة ملحوظة في العيان إن ضغطه عالي و ممكن يكون عنده **cardial manifestations**

مش كده !و يعني جايز مع الضغط العالي يشتكي لى من **arrhythmia** أو **palpitation** أو **angina** بس ال **Hypertension** **main complain of the patient?**

اعمل ايه ؟ هاشيل الورم , طيب افرض معرفتش أشيل الورم ندي **ablocker** , و عايز تعالج القلب كمان ادي **β blocker** , اوعى تدي **β blocker** زي ال **propranolol** لوحده . لأنك صلت القلب يا فرحتي بس سيبت ال α شغال = **unopposed**

يبقي هيحصل للعيان **severe hypertension** تسبب له **cerebral hemorrhage** , يبقي ريحت العيان , بس إلى الأبد .

— يبقي ثمرة واحد كده علاج ال **hypertension** سواء كان **primary** أو **secondary** .

— ثمرة اثنين علاج ال **angina** طبعا **angina pectoris** دي خلاص ملهاش وجود في الطب لن الترجمة الحرفية ليها ألم في الصدر و مفيش مرض اسمه ألم **pain is a symptom not disease** احنا متعودين نقول **angina** لكن المرض اسمه **ischemic heart disease** ايه ال **angina** ؟؟ في رأيك كده ؟؟

هي **imbalance** بين ال **myocardial oxygen supply** عن طريق ال **coronaries** و بين ال **myocardial oxygen need** اللي بيحددها ال **cardiac work** .

اي بني آدم سليم دلوقتي معندهوش **angina** عشان الشريان بتاعه يقدر يدخل دم زي ما أنت عايز , و أنت قاعد دلوقتي **at rest** مش محتاج **oxygen** كتير عشان كده ال **coronary** مش واسع أوي مفوت شوية دم على قد ما أنت محتاج . لما تيجي تعمل شغل محتاج **oxygen** أكثر فيبدأ الشريان يوسع عن طريق ال **sympathetic** ده بقى ,

لما تقعد ترتاح يرجع ال **coronary** لل **diameter normal** بتاعه

إذن ما هي ال **angina** ؟

يا إما بدأ يقل ال **coronary blood flow** يا إما بدأ يزيد ال **cardiac work**

لأي سبب بقى يزيد ال **work cardiac** زيادة عشان بتأخذ أدوية أو سبب

thyrotoxicosis أو أي سبب بقى متهمناش .

خلينا في أول حاجة ال **angina** بالنسبة عبارة عن حاجة غلط في ال **coronary** . السبب الأشهر يحصل **decrease** في ال **coronary blood flow** بسبب ال **atherosclerosis** كله فاكتر يعني ايه **atherosclerosis** في ال **vessel** معناه إن ثلاث حاجات في الشريان باظت .

أولا حصل **narrowing** , بقى ال **lumen** اضيق من الاول

ال **intima** اللى هى الطبقة الناعمة بتاع الشريان باظت فمعرض لل **platelet aggregation** و بعدين تتكون جلطة .

الحاجة الاهم بقا مبقاش مرن ال **coronary** ده مبقاش قابل انه يحصل فيه **vasodilatation** و أنا باعمل مجهود .

النوع ده من ال **angina** اسمه **stable angina** . و ده معظم الحالات اللي هتقابلها في حياتك من العيانيين هم النوع ده من ال **angina**

امتى يجيلي الوجع ده **stable angina** ؟

يعني و أنا قاعد ساكت كده عندي وجع ! ؟ ! ليه ؟ عشان فيه **balance**

بين ال **oxygen supply** و ال **work** . امتى يجيلي وجع بقى , لما ايجي اعمل مجهود أو حتى لما

انفعل , الأفلام العربية القديمة , الأب زعلان عشان جايب عريس للبننت و البننت مش عايزا فيبدأ بقی قلبي قلبي و يزقق و كده .

__ النوع الثاني من ال **angina:coronary is anormal coronary**

يعني مهواش **atherosclerosis** يعني فيه **elasticity** امال مشكلته العيان ده ؟ مشكلته إن ال α الي موجودة في ال **coronaries** بتبقى **supersensitive** يعني لما يوصلها **agonist** يطلع منها **exaggerated response** , لما يطلع في جسمى شوية **adrenaline** أو **noradrenaline** , بدل ما الشريان يضيق شوية , يقفل خالص فيحصل

variant angina , ليه سموها **variant** ؟ يعني مختلفة أو يقولوا عليها

vaso spastic .. حلو اوي الاسم ده مش كده لأن بيحصل في العيان **severe vasoconstriction** أو بيسموه **prinzmetal angina**.

على اسم الشخص الي اكتشفها أو غالباً على اسم المريض الي اتوصفت فيه الحالة المهم إن ده اسم بنى آدم يعني .

النوع ده من ال **angina** مهواش **common**

__العيان الي بيجهله **prinzmetal angina** ده امتى يجيله الوجع ؟! مش شرط يجيله مع المجهود ده ممكن يجيله و هو قاعد ده ممكن يجيله و هو نايم يعني لو شاف كابوس و لا حاجة و هو نايم يطلع شوية **catecholamines**. يشغلوا ال α فالشريان يضيق اوي فيصحى على وجع يبقى النوع ده من ال **angina** مش **related** لل **cardiac work**.

How to treat angina_????

أنا مش عايز أسامي أدوية أنا عايز الفكرة ال **angina** دي عبارة عن **supply** أقل من **need**

يبقي يا أما أقل ال **cardiac work** يا أما أزود ال **blood flow**

طيب تعالى نفكر كده ال **stable angina** اقدر اعمل أنهى واحدة فيهم ؟

stable يعني **atherosclerosis** يعني الشريان غير قابل للتوسيع يبقى الحل الوحيد الي قصادي اقل ال **cardiac work** . مين بيعمل كده ؟!

ال **β blocker** يبقى ال **β blocker** حلوة جدا في ال **stable angina**

* الهدف من علاج ال **vaso spastic angina** ايه ؟ الهدف ده شريان ضيق بس ممكن يتوسع يبقى الهدف أوسع الشريان , أدي **vasodilator**

طب تعالى بقا اغلط الغلطة الشنيعة و ادي **propranolol** في الي عنده **vaso spastic angina**. هو ده مشكلته ايه ؟ ال α_1 شغالة أوي

ال β_2 بتحاول تخلى الشريان ما يضيقش فالمحصة إن سيادتك جيت قفلت β_2 و سيبت ال α_1 شغالة **unopposed** يحصل **more vasoconstriction** .

يبقي دور ال **β blocker** في ال **angina** . عايزين بقي جملة حلوة كده

تعالج ال **stable** و هتسمع عن حاجة اسمها **unstable** دي اجلها هى عاملة زي ال **stable** بس أسوء , و بعدين **contraindicated in vaso spastic angina** .

سؤال بقى للمتفوقين ال **atenolol** ينفع استخدمه لواحد عنده **vaso spastic angina** و ألا لا ؟

نظريا ينفع , ليه بقى , لأن ال **selective β_1 blocker** **atenolol** نوعه
فمش هيقلل ال β_2 فبالتالى مش هيعمل **vasoconstrictor** جامد بس بين قوسين كده خلى بالك إن (**selectivity is not absolute**)

ال **β blocker** لما نيجي نتكلم عليها في ال **angina** مش هنقول حاجة جديدة ال **angina** . بس
أقولك انهم بيتأخدوا **orally** يعني بيشتغلوا متأخر فيا ترى هينفعوا لما يكون عنده وجع دلوقتي؟ و ألا
ينفعوا كوقاية؟ كوقاية بس .

خلصنا كده من ال **β blocker** في ال **angina** كتاب القسم كاتب حاجة لطيفة جدا **the benefits of β blocker in angina**
اهم حاجة عملتها إنها قللت ال **cardiac work** فقللت ال **need** لل **O₂**.

طيب لو أنا من النوع القلق و المتوتر و الذبحة بتجيلي بسبب كده هي بتقلل ال **anxiety** . و البعدين
لو أنا بعمل مجهود القلب مش هيشغل لأن قافل ال β فتقلل ما يسمى **induced tachycardia**
exercise

في بقى **benefit** إنهم بيقللوا الضغط , إيه علاقة الضغط بال **angina**؟
لما يكون ضغطي عالي القلب بيعمل شوية مجهود كبير عشان يضخ الدم فيحتاج **O₂** كثير لما اقلل
الضغط شوية كأني بقلل ال **cardiac work** بطريق غير مباشر يبقى كل دي حاجات بتفيد الناس الي
عندهم **stable angina**
_ الاستعمال الي بعد كده :

ال **arrhythmia** و عشان كده الناس الشاطرين اخرجوني و قالوا **tachyarrhythmia** و ليس **Brady**
arrhythmia , طبعاً صح أنا لما بقلل ال β_1 بقلل كل حاجة في القلب يبقى أنا قللت ال **automaticity**
بتاعة ال **SA node** , قللنا ال **conduction** بتاع ال **AV node** و قللنا ال **excitability** فقدرنا نعالج
ال **arrhythmia**

يا تري ال **propranolol** بيعمل كده بس في ال **arrhythmia**؟
و ألا فيه حاجة كمان ؟

membrane stabilizing activity

يعني يقفل ال **Na⁺ channels** فكمان ال **Arrhythmia** بيعالجها
ب 2 **different mechanisms** .

الي أحنا سمينها قبل كده **Quinidine like effect** .

_ ميزة ال **propranolol** و الأدوية الي شبهه دي انها بتعالج **atrial arrhythmia** و تعالج كمان
ventricular arrhythmia

سمعت نوع ايه من **atrial arrhythmia** , حاجة اسمها ال **PAT**

كان اختصار **tachycardia paroxysmal atrial** . بقيت انت خبير في ال **PAT** مش كده !

عارف ثلاث أدوية بتعالج ال **PAT**:

muscarinic agonist

β blocker

و واحدة بقی بتاعة العباقرة حاجة قلناها في وسط الكلام قريب بتعمل reflex brady cardia. فتعالج ال PAT , ال noradrenaline نظريا صح لكن كان فيه دوا اسمه phenylephrine كان α1 agonist فكان يعلي الضغط فال HR يقل ب ال reflex فمممكن أخده في علاج PAT بالمره بقی عشان مطلوب منك في الكتاب ليه يحصل ventricular arrhythmia إنك شغلت ال β1 , شغلت زيادة بقی في adrenaline , isoprenaline أو أي β agonist و اللى قال Digitalis صح مية في المية ال Digitalis بيعمل ventricular arrhythmia . ventricular arrhythmia halothane بيعمل .

coronary artery : myocardial infarction _ يعني جلطة جت في ال

فالجزة اللي حوليه مات يعمل necrosis يعمل arrhythmia . يبقي كل الحاجات دي اقدر اعالجها عن طريق ال βblocker فيبقى يعالج ventricular أو atrial أو ساعات نسيمها supraventricular . arrhythmia

_هنسمع ان شاء الله ان أدوية ال arrhythmia اربع مجموعات بيسموها class 1,2,3,4 , ال βblocker دول class 2 يعني ربع أدوية ال arrhythmia .

الاستعمال اللي بعد كده في حالة بنسيميا acute myocardial infarction . فهمنا كده معناها مبدأيا يعني حصلت جلطة في اي فرع في ال coronary artery . الجزء اللي اتسد بالجلطة ده مش واصله دم فصل هنا necrosis فيسموها acute myocardial infarction

_ العيان بقی أول ما يجيلك المستشفى او ال ICU يأخد βblocker

الهدف منه إيه بقی ؟ لقوا إني لما بدى العيانيين دول ال βblocker

اول ما بيحى لقيوا بيقل عنده ال size of infarction يعني الجزء اللي بيموت من عضلة القلب بيقل , هي صعب جدا تتخيلها بس هاقولك حاجة بسيطة أصل الكلام للأسف كله باطنه يعني ما ينفعش أقولك حاجة و أنت أصلا مش عارف يعني إيه infarction . العيان اللي بيحيله infarction

أخبار ال contraction بتاعه إيه ؟ ضعيف , يبقي co قليل يبقي الضغط غالبا قليل .

إيه اللي بيحس الضغط قليل و ألا عالى ؟ ال baro فتبدأ تعمل ايه ؟؟

مش بس Tachycardia , دي بتزود كل شغل ال β1 بتاع القلب

_ الهدف منها خير صح ؟! يعني النية فيها حلوة إن أنا أحاول ازود ال conduction و أزود ال

contraction عشان اعوض الجزء اللي مات من عضلة القلب . بس فيه مشكلة بقی لما يحصل sympathetic stimulation جامدة كده على عضلة القلب بتعمل damage of myocardium

. يعني ال sympathetic لما يكون نشاطه زايد هو نفسه بيدمر عضلة القلب . تيجي أنت بقی في العيان

ده تروح مديله β blocker كإنك بتحمي القلب من التأثير المدمر لشغل ال sympathetic

العالي , عشان كده تلاقي ال size of infarction بدأ يقل شوية.

يعني هو الجزء اللي حصله ال infarction خلاص بس هو خلى ال infarction متزدش عن كده .

_ لو أنت خايف من ال propranolol عشان خايف من تأثيره على β2 إن ال blood supply يقل .

يبقي تدي atenolol .

_ يبقى عرفنا دوره في علاج ال infarction
 نمرة واحد يقلل ال size of infarction
 نمرة اثنين في ال arrhythmia لسه قليلين أنه antiarrhythmic
 سواء atrial او ventricular , و عايز أقولك حاجة إن العيان ده بيموت بسبب ال ventricular
 arrhythmia , يعني اللي جاله infarction
 ممتش بسبب إن جزء من العضلة مات و فال contraction بتاع القلب قل ,
 لأ ده عشان المكان ده حصل فيه arrhythmia ظهر فيه ectopic pacemaker . فأنا بأدي
 propranolol عشان أحل مشكلة ال arrhythmia بقلل طبعاً ال cardiac work و بقلل ال
 oxygen need .
 يقلل ان ال adrenaline يعمل hypokalemia مش كده ال hypokalemia بتعمل
 arrhythmia فأنا لما أدي ال β blocker فيمنع ال hypokalemia اللي سببها ال adrenaline
 _ آخر حاجة بقى إحصائية بيقولك إحنا لما أدينا ال β blocker لمجموعة من الناس اللي جالهم infarction
 و مجموعة جالهم infarction بس مخدوش β blocker نسبة الوفاة في الناس اللي أخذوا β blocker في
 حالة ال infarction أقل من الناس اللي ما أخذوش
 فطلع كلام إن ال β blocker بتقلل ال rate mortality
 _ عرفنا بقى الجزء الصعب بتاع ال acute myocardial infarction